

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-540	14-240	高崎健康福祉大学
<b>題名(原題/訳)</b>		
Regulation of the extrinsic apoptotic pathway by microRNA-21 in alcoholic liver injury. アルコール性肝障害におけるマイクロ RNA-21 による外因性アポトーシスの制御		
<b>執筆者</b>		
Francis H, McDaniel K, Han Y, Liu X, Kennedy L, Yang F, McCarra J, Zhou T, Glaser S, Venter J, Huang L, Levine P, Lai JM, Liu CG, Alpini G, Meng F.		
<b>掲載誌</b>		
J Biol Chem. 2014; 289(40):27526-39. doi: 10.1074/jbc.M114.602383.		
<b>キーワード</b>		<b>PMID:</b>
アルコール、肝障害、アポトーシス、マイクロ RNA、miR-21		25118289
<b>要旨</b>		
<p><b>目的:</b> アルコールの毒性効果は、遺伝子要因と環境要因の複雑な相互作用に由来するが、アルコールによる肝臓障害の分子機序はまだ不明な点が多い。肝障害における肝細胞機能を調節している遺伝子的なスイッチとしてマイクロ RNA が発見され、その中でマイクロ RNA-21 (miR-21) は肝障害や肝細胞癌の進展の際、生存因子として働くことが知られている。本研究では肝障害における肝細胞生存での miR-21 の役割について、次の点について検討した: (i) エタノール曝露は miR-21 発現に影響するか、(ii) miR-21 の修飾はアポトーシスや細胞生存に影響するか、(iii) miR-21 の上流の調節因子は何か、(iv) miR-21 の下流の標的因子は何か。</p> <p><b>方法:</b> In vitro の実験では、ヒト正常肝細胞 (N-Hep)、ヒト肝星細胞 (HSC)、ヒト肝癌由来細胞 (HepG2) を使用した。In vivo 動物実験には C57BL/6J マウスを使用し、エタノールは胃内チューブで 4 週間投与した。マイクロ RNA の解析にはマイクロアレイを使用し、mRNA の発現は RT-PCR 法、タンパク質発現はウエスタンブロット法、miR-21 関連遺伝子はルシフェラーゼアッセイで解析した。</p> <p><b>結果:</b> マウスへのエタノールの投与で、肝臓で miR-21 を含むマイクロ RNA の 0.8% が有意に上昇した。(細胞生存シグナルと関係する) IL-6/Stat3 は miR-21 を直接に活性化することが知られている。エタノールと IL-6 処置で N-Hep と HSC の miR-21 発現が増加した。また、N-Hep と HSC での miR-21 の過剰発現処置は、エタノールによるアポトーシスを低下させた。さらに、Stat3 の活性化は miR-21 発現を増加し、このことは miR-21 の発現は Stat3 で調節されていることを支持している。PCR アレイ、ルシフェラーゼアッセイ、ウエスタンブロット法の解析結果は、miR-21 の直接的な標的は外因性アポトーシスに関与する Fas リガンド (FASLG) とデスレセプター 5 (DR5) であることを示した。エタノール投与マウスでの miR-21 機能の阻害や IL-6 の欠損処置 (miR-21 の発現抑制) は、アルコール肝障害での DR5 と FASLG 発現を増加させた。</p> <p><b>結論:</b> 本研究では、miR-21 が肝細胞の生存や形質変換、再構築での重要な調節因子であることを示し、ならびに miR-21 の上流・下流の標的を同定した。miR-21 の調節障害はエタノールによる外因性アポトーシスに影響を与え、肝障害の進展に関与していると考えられる。</p>		